

L'inattendue instabilité du patrimoine génétique

Philippe Kourilsky

Un certain nombre de nouveautés dans le domaine de la "Génétique Moléculaire" jettent un jour tout à fait singulier sur plusieurs problèmes qui touchent le thème choisi pour ce Cahier du MURS et particulièrement sur les différences génétiques au sein de l'espèce humaine.

Les nouvelles données de la génétique

Je ne peux parler de nouveautés dans ce domaine sans évoquer en quelques minutes la révolution extraordinaire qui a été apportée par le "Génie génétique". Je n'entrerai pas dans les détails, sauf pour indiquer que, grâce à ces techniques dont la naissance peut être datée très précisément à 1972, il est devenu possible d'isoler des gènes, d'en analyser la structure, et de déterminer la séquence des bases (des nucléotides) qui les composent.

Pour fixer les ordres de grandeur, je reprends une image bien connue : chacune des cellules du corps

humain renferme environ 1 mètre d'acide désoxyribonucléique. C'est ce que l'on obtiendrait si l'on mettait bout à bout l'ADN contenu dans les différents chromosomes. Si l'on additionne maintenant l'ADN contenu dans toutes les cellules d'un homme, on trouve une longueur qui excède la distance de la terre au soleil. Isoler un gène à partir de cette masse d'ADN était donc une tâche formidable et qui a été résolue.

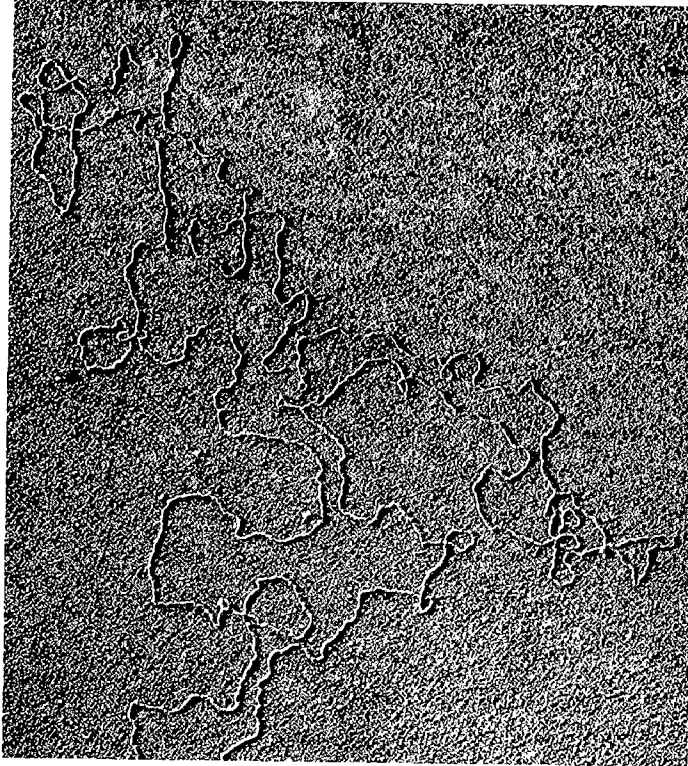
Soudain donc se constitue un corps de techniques qui, permettant d'isoler les gènes puis d'en déterminer la structure, change complètement la physionomie de la génétique. Le gène était une entité abstraite. C'était un être de nécessité logique. Les généticiens que j'appelle "traditionnels", avec tout le respect que j'attache à ce nom, avaient dégagé la notion de gène par une extraordinaire performance intellectuelle mais ces gènes étaient impalpables ; ils n'avaient pas de structure déterminée, en d'autres termes, pas de statut chimique. Et, du jour au lendemain, je veux dire en quelques années, la situation a radicalement changé : *voilà le biologiste en mesure d'isoler des gènes et d'en déterminer la séquence* : le gène est devenu une entité perceptible et simultanément, le voilà manipulable. C'est évidemment à l'autre facette de ce corps de technologie qu'on appelle le génie génétique qu'il appartient de manipuler les gènes à des fins productives.

En revanche, j'insiste très vigoureusement sur le fait que nos connaissances, dans le domaine de la génétique dite moléculaire, ont radicalement changé en quelques années. Il a fallu à peu près cinq ans pour développer les techniques de génie génétique jusqu'au stade où il devint possible de les utiliser pour isoler les gènes. Il faut savoir qu'en 1976 la structure d'aucun gène de l'homme n'était connue, au sens où je l'entends maintenant, c'est-à-dire dans le détail de sa séquence. On peut considérer à ce jour, huit ou neuf ans plus tard,

qu'environ 1/1000ème des gènes de l'homme sont connus. Vous voyez que, passer de 0 à 1/1000ème des gènes de l'homme, c'est à la fois énorme et peu. Il est certain que, dans ces domaines, l'acquisition des connaissances va se poursuivre à un rythme très rapide. Mais d'ores et déjà, ce que nous avons engrangé comme informations bouleverse l'idée que nous nous faisons des gènes et des ensembles de gènes, c'est-à-dire des génomes.

Un bouleversement : la découverte d'ADN non codant

On avait déduit que l'homme devait comporter quelques millions de gènes puisque son génome était environ mille fois plus grand. Or, nous pensons à l'heure actuelle - et le "nous" désigne la communauté des généticiens - que le nombre des gènes de l'homme n'excède probablement pas 50 ou 100.000. Ce qui d'ailleurs est assez troublant du point de vue du déterminisme du développement de l'homme. Mais ceci est hors de notre propos. Le point important est que, s'il y a moins de gènes qu'on le croyait dans le génome de l'homme, c'est parce qu'il y a beaucoup plus de séquences dont on pense qu'elles ne servent à rien. Voilà une notion tout à fait choquante ! Mais on trouve dans les génomes, et jusque dans les gènes, des séquences d'ADN qui ont été déchiffrées, analysées en tous sens et pour l'instant il est impossible à qui que ce soit de leur trouver une fonction quelconque - ce qui ne veut pas dire que l'on n'en trouvera pas un jour. Néanmoins, une chose est sûre, c'est que les gènes tels que nous les concevons, sont des entités qui ont pour fonction d'être décodées en protéines ; la fonction classiquement reconnue à l'ADN est de fabriquer les protéines nécessaires à l'organisme. Or, une des premières découvertes dues à l'emploi du génie génétique a été, très curieusement, que de nombreux gènes ont une structure discontinue. C'est un point sur lequel je n'insisterai pas mais qui



Cette molécule d'ADN d'une association plasmidique dite delta est agrandie 40.000 fois sur la photographie ci-dessus. Aujourd'hui, la découverte d'ADN non-codant vient remettre en question l'universalité de cette molécule telle qu'on l'a conçue dans les années 1960.

a pour conséquence qu'un gène humain est en moyenne 5 à 10 fois plus grand qu'un gène de bactérie pour la même quantité d'information perceptible. Ceci s'explique par le fait que, dans le gène humain, on trouve toute une série de séquences dont la fonction est, pour l'instant, inconnue et qui ne servent certainement pas à fabriquer des protéines.

Si maintenant nous examinons l'espace d'ADN qui sépare deux gènes, nous nous trouvons aussi devant une situation très curieuse : imaginons que nous nous promenions le long d'un chromosome humain, en isolant les gènes successifs, nous trouverons, en moyenne, entre deux gènes,

quelque 10.000 paires de bases d'ADN - la taille d'un gène - dont on ignore absolument la fonction. Encore une fois, ceci n'implique pas qu'ils en soient dépourvus. Mais il y a beaucoup d'arguments pour dire que leur fonction n'est pas essentielle. En voici un : on trouve dans certains organismes des quantités énormes de cet ADN qui n'est pas codant et il n'y a finalement aucune corrélation stricte entre le nombre de gènes d'un organisme et la quantité d'ADN qui est présente dans ses cellules. Il y a donc des plantes et des batraciens qui ont plus d'ADN que l'homme. Or, évidemment, rien ne nous invite à penser que les plantes et les batraciens soient plus évolués ni plus intelligents. Ceci illustre simplement qu'il y a, dans ces génomes, une quantité considérable de matériel dont on pense qu'il est inutile, ou du moins non essentiel.

Après cette première conclusion, plutôt troublante pour le sens commun, voici une deuxième observation qui n'en est pas totalement indépendante : on trouve dans les génomes des êtres supérieurs des quantités énormes d'ADN répété. Bien entendu, pour certaines de ces répétitions, la finalité est claire : par exemple, il existe chez l'homme plusieurs gènes qui codent pour la globine, (la globine fait partie de l'hémoglobine qui est le transporteur d'oxygène dans le sang). Or, on sait que les besoins en oxygène sont différents au cours du développement de l'embryon et du fœtus. Corrélativement, on trouve dans le génome de l'homme plusieurs gènes apparentés qui apparaissent ainsi comme des répétitions. Ils présentent quelques différences néanmoins qui témoignent de la finesse avec laquelle l'organisme est adapté aux étapes de son développement. De même, il existe chez l'homme, et dans la plupart des organismes, des gènes qui codent pour des produits nécessaires en grande quantité. Il n'est donc pas étonnant qu'on les trouve eux-mêmes en grande quantité. Tout cela est très clair. Ce qui l'est moins, c'est la présence de séquences de plusieurs centaines

de paires de bases, répétées des centaines de milliers de fois dans le génome, qui n'ont aucune fonction connue, ce qui accroît le mystère que je mentionnais plus tôt.

En résumé, on connaît maintenant deux caractéristiques nouvelles des génomes, que personne ne soupçonnait en 1975, à savoir que dans certains génomes, comme dans celui de l'homme, seulement 10 % de l'ADN sert à coder pour des protéines, 90 % est pour l'instant dépourvu de fonction, et l'on soupçonne qu'une bonne partie de ces 90 % est rigoureusement inutile. De plus, on trouve une énorme quantité de répétitions : on estime, aujourd'hui, qu'environ la moitié de l'ADN existe sous forme répétée, qu'une grande partie de cet ADN répété, n'ayant pas de fonction, est de l'ADN non codant, et que les 10 % d'ADN codant sont généralement peu répétés. Etrange présentation du déterminisme génétique ! Nous soupçonnons fort qu'une grande partie de ce matériel est dépourvue de fonction.

Les mutations et l'instabilité des génomes

Après avoir décrit à grands traits la structure des génomes, je voudrais maintenant évoquer les éléments qui peuvent contribuer à leur instabilité. Evidemment, ce qui crée l'instabilité c'est ce qu'on appelle les mutations ; c'est-à-dire des événements qui altèrent la séquence de l'ADN.

Or, sur ce point, une divergence considérable d'opinion est manifeste depuis une dizaine d'années. Elle est provoquée en partie par les découvertes que je viens de mentionner. Voici, pour l'essentiel, le fond de la question. D'après les études qui avaient été menées chez les bactéries et les virus, on pensait que la plupart des mutations étaient simplement des erreurs ponctuelles qui se produisaient au cours de la réplication des gènes : lorsqu'une cellule donne deux cellules, il faut multiplier

par deux tout le matériel cellulaire et, en particulier, les gènes eux-mêmes. Ceux-ci sont répliqués par un processus d'une extraordinaire fidélité. Mais, en dépit d'un prix très important payé par les cellules pour garantir l'efficacité du système de copie (sous forme de contrôles complexes), ce système de reproduction conforme des gènes n'est pas entièrement à l'abri des erreurs. Chez les bactéries, le taux d'erreur est connu : environ 10^{-10} c'est-à-dire moins d'un sur dix milliards par base et par génération ! L'idée s'était donc répandue que ces mutations que j'appelle ponctuelles, parce qu'elles touchent une seule base, étaient le fondement majeur de l'évolution des génomes.

On savait bien entendu que ces longues molécules d'ADN peuvent par ailleurs se recombinaison, c'est-à-dire échanger, s'apparier et échanger du matériel par ce qu'on appelle la recombinaison homologue.

Mais ce qu'on a découvert récemment c'est que des processus tout à fait étranges et plus compliqués ont également lieu dans ces génomes. Je vais en citer trois très brièvement.

- Un premier exemple est celui des gènes qui codent pour les anticorps chez l'homme. L'homme produit quelques millions d'anticorps possibles. Ces anticorps peuvent le défendre contre l'intrusion de presque tout agent étranger. Or, comment voulez-vous fabriquer un million d'anticorps avec moins de 100.000 gènes dans la totalité du génome ? Il y a là une difficulté qui a été levée par la découverte que les gènes qui fabriquent les anticorps sont le résultat d'une combinatoire très astucieuse. On distingue dans les anticorps une région constante et des régions variables. Ce qui se passe, c'est que des morceaux de gènes différents se recombinent de telle sorte qu'à partir d'un petit nombre d'éléments on puisse

fabriquer un grand nombre de combinaisons. Il y a peut-être quelques milliers de segments de gènes qui interviennent dans la synthèse des anticorps. Et à partir de ce nombre, somme toute assez restreint, de segments de gènes, on peut fabriquer des millions de combinaisons possibles. Ceci illustre un point sur lequel je reviendrai à la fin de cet exposé, à savoir l'importance des combinatoires.

- Mon deuxième exemple est issu d'un phénomène qui peut paraître étrange mais qui est maintenant bien décrit. A l'intérieur des familles de gènes et des séquences répétées se produisent des mouvements d'information. Entre gènes appartenant à une même famille multigénique, ou entre séquences répétées, se produisent des transferts de blocs de séquences. Je n'entrerai pas dans les détails sauf pour faire remarquer que ceci nous éloigne beaucoup de la conception selon laquelle les mouvements dans les génomes font surtout intervenir des mutations ponctuelles. En particulier, les phénomènes dits de conversion génique ont des implications très importantes sur le plan de l'évolution : il en résulte qu'une famille de gènes ne doit pas être considérée comme une collection d'objets indépendants les uns des autres. Il existe des échanges qui nouent des liens familiaux beaucoup plus stricts que ce qu'on avait imaginé auparavant.

- Enfin, mon troisième exemple sera celui des éléments "sauteurs". Voici encore quelque chose de tout à fait étonnant et de très général que l'on trouve chez tous les êtres vivants (les bactéries, les plantes, les mammifères) : à l'intérieur du génome, et aussi bien dans cet ADN que nous appelons non codant (parce qu'il ne code pour rien du tout) existent des sortes de "puces" génétiques qui peuvent sauter d'un endroit à l'autre du génome. L'origine de tous ces éléments n'est pas encore connue. Dans beaucoup de cas, on a la conviction qu'ils sont issus de ce qu'on appelle des rétrovirus. Ces derniers

constituent une classe particulière de virus qui possèdent la capacité de pouvoir s'intégrer à l'intérieur des gènes de la cellule qu'ils infectent. Il semble qu'au cours de l'évolution, le parasitisme obligatoire chez ces virus ait changé de forme et que ce soit l'ADN du virus qui soit devenu parasite et non plus le virus lui-même. Cet ADN intégré à l'intérieur des gènes de mammifères s'y porte parfaitement bien et peut y demeurer sans causer de grands dommages. Un grand nombre de ces éléments émargent donc aux séquences répétées que j'ai citées plus haut et à cet ADN "inutile" que j'ai mentionné peu après. Vous comprenez donc comment ces séquences dont l'origine virale est probable, ont gardé - comme les virus d'origine - la capacité de s'exciser du génome et de se réintégrer ailleurs. Vous imaginez bien qu'un élément sauteur, s'il va se réintégrer n'importe où dans le génome, peut donc très bien s'intégrer à l'intérieur d'un gène actif. Il y a toutes les chances, alors, qu'il l'inactive, créant ainsi une mutation perceptible à l'intérieur du gène en question.

Une évolution des idées s'est donc produite ; il y a une dizaine ou une quinzaine d'années, nous concevions les mutations ponctuelles, c'est-à-dire le changement d'une seule base dans l'ADN complètement au hasard, comme principe majeur d'évolution. Maintenant, nous soupçonnons que les événements les plus fréquents interviennent à une échelle plus macroscopique parce qu'ils impliquent des blocs de séquences d'ADN dont les transferts peuvent modifier les génomes de façon beaucoup plus rapide que ne le feraient les mutations ponctuelles.

Pour ne pas être trop technique, j'arrêterai là cette discussion sur les mouvements dans l'ADN, non sans faire cette réflexion générale : notre conception de ces énormes ensembles de bases de l'ADN et le traitement, même abstrait, que nous pouvons y apporter, n'en sont

qu'à leurs débuts. Il se produit dans ces génomes des mouvements dont nous connaissons probablement maintenant quelques principes mais certainement pas les détails. Nous ne savons pas si les différents événements auxquels j'ai fait allusion se produisent avec la même probabilité dans toutes les cellules, par exemple dans les cellules somatiques de l'organisme et dans les cellules qui vont donner naissance aux cellules sexuelles. Or ceci est important car seules ces dernières influent sur la descendance des individus. Il y a donc beaucoup de choses que nous ignorons mais nous sommes au moins conscients d'une chose, c'est que le comportement de ces gigantesques ensembles informatifs est, pour l'instant, mal compris. La conception que nous avons de l'évolution du mouvement de ces ensembles par petites étapes de mutation ponctuelle est largement inexacte.

Identité et polymorphisme

Tout ceci peut paraître fort théorique, mais n'est pas sans conséquences, comme je vais le montrer pour terminer.

La non-identité des cellules au sein de l'organisme

Une première question est la suivante : *sommes-nous, en tant qu'individus, génétiquement homogènes ?* Plus précisément, nos cellules sont-elles toutes identiques les unes aux autres ? La question est moins naïve qu'il n'y paraît.

La réponse habituelle est que toutes nos cellules sont génétiquement identiques les unes aux autres. Pourtant, vous vous souvenez que les cellules de notre système immunitaire, qui fabriquent les anticorps, ne sont pas identiques aux cellules parentales puisqu'elles sont

le site de réarrangement des segments des gènes qui vont fabriquer les anticorps. On n'a trouvé nulle part ailleurs de réarrangement du même type mais, après tout, rien ne nous dit qu'il ne s'en produit pas, dans les cellules cérébrales par exemple. Enfin, voilà déjà une entorse au principe selon lequel toutes nos cellules seraient identiques les unes aux autres. Je voudrais énoncer maintenant quelques estimations chiffrées très élémentaires, pour vous montrer à quel point cette notion pourrait être fausse. Admettons que la fidélité de la réplication de l'ADN soit du même ordre chez l'homme (où elle n'a pas été correctement mesurée) que chez les bactéries (où elle est précisément connue), c'est-à-dire de l'ordre de un sur un milliard. Puisque chaque cellule humaine comporte trois milliards de bases, nous en déduisons qu'en probabilité, à chaque division cellulaire, il y a au moins une faute qui est commise.

Il faut ajouter à ces mutations ponctuelles des événements non ponctuels qui sont peut-être plus fréquents, comme ces transpositions, ces "sauts de puce" dont j'ai parlé plus haut, ces différents phénomènes de recombinaison, de conversion, etc... On arrive alors très facilement à l'idée qu'à chaque division cellulaire il est bien possible qu'il se produise plusieurs mutations. Nombreuses seront celles qui toucheront l'ADN non codant mais il y a dans un homme des milliards de cellules et énormément de cycles de divisions cellulaires qui séparent l'oeuf fécondé de l'individu adulte. Par conséquent, le champ ouvert aux mutations à l'intérieur d'un même organisme est en fait considérable. Je crois qu'il a été sous-estimé. Il apparaît maintenant prouvé qu'un certain nombre de cancers sont effectivement liés à des événements génétiques de ce type. C'est là qu'intervient ce travail génétique souterrain qui peut se produire sans que son résultat soit immédiatement perceptible. Les cancérologues le savent bien qui ont analysé l'émergence de certaines

tumeurs, et en ont découvert la cause : le plus souvent, ce n'est pas un événement génétique unique qui a conduit à la formation de la cellule cancéreuse mais la succession, parfois très complexe, de mutations dont une partie reste silencieuse mais prépare la voie à des événements gravissimes pour l'organisme.

La non-identité des individus au sein de l'espèce

Ayant soulevé la question de la non-identité des cellules au sein de l'organisme, je voudrais maintenant examiner celle de la non-identité des individus au sein de l'espèce. La génétique moléculaire nous offre ici un chiffre important que je vais citer. Les généticiens ont étudié un certain nombre de gènes avec énormément de détails, notamment les gènes qui fabriquent l'hémoglobine. Un travail considérable visant à décrire, au niveau moléculaire, l'ensemble des maladies de l'hémoglobine a maintenant été accompli. C'est ainsi qu'un même gène, chez de nombreux individus différents, a été isolé et analysé si bien, que pour l'espèce humaine, on a une idée des différences génétiques au sein du même gène dans une assez large population. Bien sûr, c'est un travail très lourd et qui n'a pas porté sur des dizaines de milliers d'individus ; cependant, plusieurs centaines de séquences peuvent être comparées.

Le taux de divergence moyen en terme de différence de base est de 3/1000. Rien ne nous prouve que nous puissions extrapoler ce chiffre précis à l'ensemble des gènes de l'homme. Néanmoins, tenons-le pour raisonnable. Si nous prenons deux individus au hasard, sachant que leurs génomes sont constitués de plusieurs milliards de bases, nous parvenons à la conclusion qu'ils présentent plusieurs millions de différences génétiques : 10 millions en moyenne.

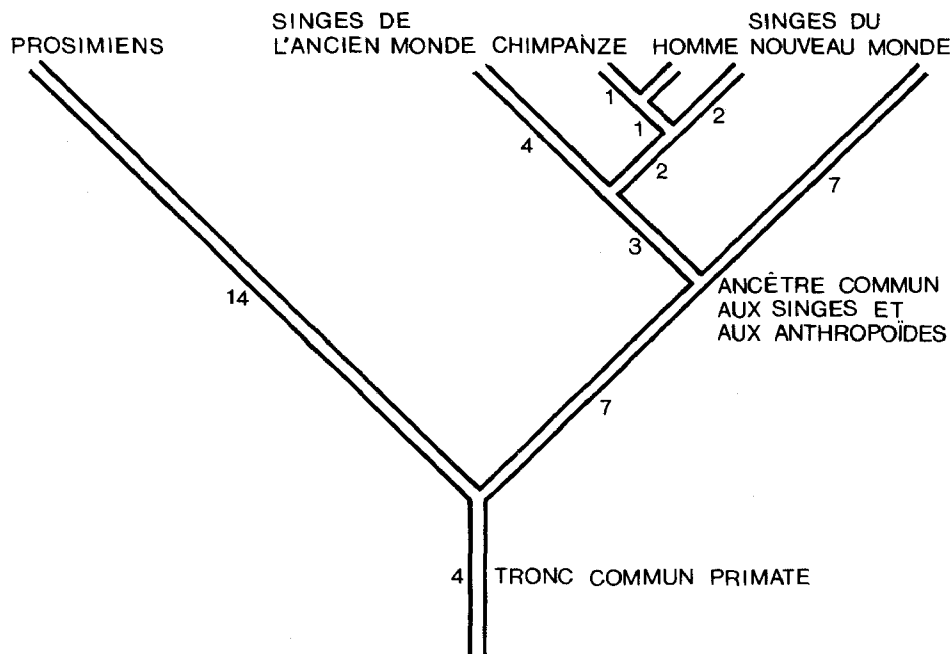
Il est intéressant de faire ce calcul lorsque l'on considère comment un homme et une femme vont procréer. Vous savez que ce processus met en commun un jeu de chromosomes du père avec un jeu de chromosomes de la mère. Nous sommes, de toute évidence, dans l'incapacité de prédire a priori comment s'effectuera la distribution de ces différences au sein du jeu de chromosomes reconstitué dont l'enfant va hériter. Le chiffre de 10 millions de différences génétiques entre deux individus est peut-être légèrement excessif mais je serais surpris qu'il soit radicalement faux. Il permet de pondérer les questions que nous nous posons sur l'hérédité des traits acquis, l'hérédité de la différence, au regard du nombre énorme de combinaisons des différences qui peuvent se produire lors de la mise en commun de millions de différences entre le père et la mère au cours de la procréation.

Nous voyons donc qu'au sein d'une même espèce, le nombre de différences génétiques - dont une partie est silencieuse - est beaucoup plus considérable qu'on ne le croit généralement et la conférence de M. Feingold vous éclairera encore plus sur l'étendue de ce polymorphisme génétique.

De nouvelles données pour l'évolution des espèces ?

Enfin, en tant que généticien moléculaire, je voudrais dire deux mots de l'évolution des espèces. L'évolution des espèces est largement en dehors du domaine de compétence des généticiens moléculaires. Je parle avec prudence et formule quelques impressions.

Il me paraît tout à fait évident qu'il va falloir sortir d'un cadre conceptuel où l'on imagine l'évolution des espèces sous une forme plus ou moins continue ou sous l'effet de mutations ponctuelles qui, s'accumulant peu à peu, produisent soudain quelques grandes divergences,



Depuis une vingtaine d'années, l'analyse chromosomique des espèces a, sur certains points, bouleversé les anciens arbres phylétiques proposés par les théories de l'évolution. Ainsi a-t-on pu constater que les pan (chimpanzès et gorilles) étaient plus proches de l'Homme que les autres grands singes. Mais l'arbre de divergences proposé ici demeure discutable et sera sans doute lui-même remis en question par la génétique moléculaire.

de nature mystérieuse, et donnent naissance à des espèces nouvelles. Nous nous approchons d'idées qui seront forcément différentes de celles-là parce que nous savons maintenant que les mouvements dans les génomes sont beaucoup plus importants.

Je voudrais d'ailleurs vous soumettre une réflexion qui souligne simplement mon scepticisme actuel et mon attente : il me paraît probable qu'un certain nombre d'horloges moléculaires dont on croit qu'elles ponctuent l'évolution doivent être fausses. Pourquoi ? Parce que ces horloges ont été calculées en fonction de l'hypothèse que toutes les mutations étaient ponctuelles. Par exemple, si on compare le gène de la globine, chez le lapin, la

souris, l'homme et le boeuf, etc... (on dispose des séquences de ces gènes dans 25 espèces au moins à l'heure actuelle) en les comparant donc, on peut dresser un arbre qui représente les filiations entre espèces, et qui est établi en fonction du nombre de substitutions minimum que l'on peut obtenir. Cet arbre généalogique repose sur l'hypothèse que le nombre de substitutions reflète la "distance" entre deux espèces, à partir de quoi, on peut ensuite appliquer une échelle des temps. Mais on voit tout de suite que cela n'est valable que si les substitutions sont ponctuelles. Des conversions, ou tout autre transfert de bloc de séquences, doivent fausser les calculs. Cela n'aura pas grand impact sur les arbres évolutifs qui sont, par ailleurs, fondés sur toute une série de données anatomiques, des datations de fossiles, etc... Néanmoins, je serais surpris que l'on n'assistât pas tôt ou tard à une réévaluation des horloges, c'est-à-dire des paramètres temporels associés à ces divergences. J'attends, pour ma part, avec beaucoup d'impatience ce que mes collègues vont trouver.

Pour résumer, je rappellerai, premièrement, que les génomes des êtres supérieurs et de l'homme en particulier, n'ont pas du tout l'aspect que l'on attendait. Ce ne sont pas des espèces de chapelet de saucisses génétiques où les gènes sont enfilés les uns à la file des autres de façon compacte. Ce sont des ensembles où l'information codante (que nous imaginons être significative à l'heure actuelle) est complètement diluée dans une sorte d'océan d'ADN non-codant où traînent toutes sortes d'éléments génétiques de fonction plus ou moins bizarre, des parasites ancestraux, des séquences inutiles, probablement des fossiles. C'est un peu comme si le livre génétique s'était écrit avec toute une série de ratures ; comme si une partie des déchets de l'écriture génétique restaient dans le texte. Or l'économie cellulaire et l'économie de l'individu ne semblent pas perturbées. Une souris, avec 3.000 génomes de virus intégrés dans ses chromosomes,

vit fort bien. Il n'y a donc aucune notion d'économie dont il faille tenir compte. Nous devons simplement observer ce phénomène et constater avec un certain étonnement qu'une grande quantité d'ADN, pour l'instant, n'a pas de fonction, qu'une partie probablement n'en recevra jamais, hormis, peut-être, celle d'être une sorte de parasite interne, sans aucune utilité directe. Voilà un premier point.

Un deuxième est que les mécanismes mutationnels que nous trouvons maintenant sont assez différents de ce que nous croyions qu'ils étaient. Ils englobent évidemment les mutations ponctuelles, mais ils les dépassent. En particulier, l'existence de répétitions de séquences ouvre la voie à d'autres mécanismes de mutation. *Tout ceci amène un potentiel de diversifications beaucoup plus élevé que ce que nous croyions.* Les combinatoires de différences sont absolument gigantesques. *Gardons en mémoire le chiffre moyen de quelques millions de différences génétiques entre deux individus. Il est de nature à nous faire réviser un certain nombre d'idées reçues tant sur l'homogénéité génétique de notre être, que sur l'identité et la non-identité des individus dans l'espèce et, finalement, sur l'évolution.*

Philippe KOURILSKY
Directeur de Recherche au CNRS